

DE10040527

Publication Title:

New 4-tert. butoxycarbonylamino-quinazoline derivatives, useful as intermediates for tyrosine kinase-mediated signal transduction inhibitors

Abstract:

Abstract of DE10040527

6-Substituted 4-(N-(phenyl, benzyl or phenethyl)-N-(tert. butoxycarbonyl)-amino)-quinazoline derivatives (I) are new. Quinazolines of formula (I) and their tautomers, stereoisomers and salts are new. Ra = CH₂Ph, CHMePh or Ph'; Ph' = phenyl substituted by R₁-R₃; R₁, R₂ = H, F, Cl, Br, Me, CF₃, OMe, CN or CCH; R₃ = H, F or Cl; Rb = OH, (1-4C) alkylcarbonyloxy, NH₂ or NO₂; Rc = H, F, Cl, Br, 1-4C alkoxy, 4-6C cycloalkoxy or (3-6C) cycloalkyl-(1-3C) alkoxy; 2-4C alkoxy substituted in the beta --, psi - or delta -position by R₄; or 1-(Q)-piperidin-4-yloxy, 1-(Q)-piperidin-4-ylmethoxy, 2-(1-(Q)-piperidin-4-yl)-ethoxy, 3-(1-(Q)-piperidin-4-yl)-propoxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, tetrahydrofuran-ylmethoxy or tetrahydropyranylmethoxy; R₄ = OQ, NMe₂, NEt₂, pyrrolidino, piperidino, morpholino or 4-(Q)-piperazino; Q = Me or Et. An Independent claim is included for the preparation of (I). Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>



①9 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 40 527 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁷:
C 07 D 239/86
C 07 D 405/12
// (C07D 405/12,
239:86)C07D 315:00

⑦1 Aktenzeichen: 100 40 527.4
⑦2 Anmeldetag: 18. 8. 2000
④3 Offenlegungstag: 28. 2. 2002

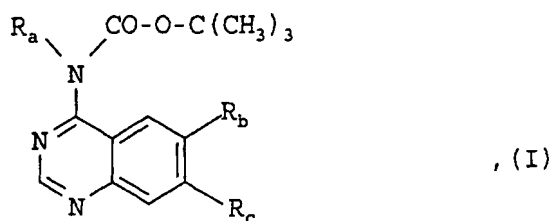
DE 100 40 527 A 1

⑦1 Anmelder:
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218
Ingelheim, DE

⑦2 Erfinder:
Himmelsbach, Frank, Dipl.-Chem. Dr., 88441
Mittelbiberach, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

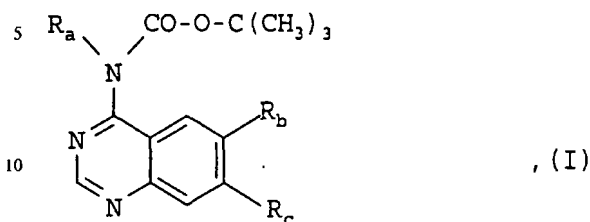
- ⑤4 Chinazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung
⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft Chinazoline der all-
gemeinen Formel



in der
R_a bis R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt, definiert
sind, deren Stereoisomere und deren Salze, welche wert-
volle Eigenschaften aufweisen. Die Chinazoline stellen
insbesondere Zwischenprodukte zur Herstellung von Ver-
bindungen dar, die insbesondere eine Hemmwirkung auf
die durch Tyrosinkinasen vermittelten Signaltransduktion
aufweisen.

DE 100 40 527 A 1

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Chinazoline der allgemeinen Formel



deren Stereoisomere und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen, und deren Verwendung.

[0002] Die neuen Verbindungen stellen insbesondere Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen dar, die eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion aufweisen.

[0003] Die neuen Chinazoline weisen im Vergleich zu den entsprechenden am Stickstoffatom der R_aN -Gruppe unsubstituierten Verbindungen eine bessere Löslichkeit in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln auf. Ferner verhindert die tert.-Butyloxycarbonylgruppe unerwünschte Nebenreaktionen bei weiteren Umsetzungen. Stellt beispielsweise R_b eine Hydroxygruppe dar, so wird bei deren Alkylierung eine Alkylierung des Stickstoffatoms der R_aN -Gruppe vermieden, oder stellt R_b beispielsweise eine Aminogruppe dar, so wird bei deren Acylierung eine Acylierung des Stickstoffatoms der R_aN -Gruppe vermieden.

[0004] In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

25 R_a eine Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R_1 bis R_3 substituierte Phenylgruppe, wobei R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Cyan- oder Ethinylgruppe und R_3 ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom darstellen,

R_b eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkylcarbonyloxy-, Amino- oder Nitrogruppe.

30 R_c ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-4} -Alkoxy-, C_{4-6} -Cycloalkoxy- oder C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkoxygruppe,

eine in β -, γ - oder δ -Stellung durch R_4 substituierte C_{2-4} -Alkoxygruppe, wobei

R_4 eine Methoxy-, Ethoxy-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, 4-Methylpiperazino- oder 4-Ethylpiperazinogruppe darstellt,

35 eine 1-(C_{1-2} -Alkyl)-piperidin-4-yloxy-, 1-(C_{1-2} -Alkyl)-piperidin-4-ylmethoxy-, 2-[1-(C_{1-2} -Alkyl)-piperidin-4-yl]-ethoxy-, 3-[1-(C_{1-2} -Alkyl)-piperidin-4-yl]-propyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuran-ylmethoxy- oder Tetrahydropyran-ylmethoxygruppe.

[0005] Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a eine 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R_1 bis R_3 substituierte Phenylgruppe, wobei

40 R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan- oder Ethinylgruppe und R_3 ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

R_b eine Hydroxy-, Acetyloxy-, Amino- oder Nitrogruppe, R_c ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

45 eine Methoxy-, Ethoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclohexyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Cyclohexylmethoxy-, 2-(Cyclopropyl)-ethoxy-, 2-(Methoxy)-ethoxy-, 3-(Methoxy)-propyloxy-, 2-(Ethoxy)-ethoxy-, 3-(Ethoxy)-propyloxy-, 2-(Dimethylamino)-ethoxy-, 3-(Dimethylamino)-propyloxy-, 2-(Diethylamino)-ethoxy-, 3-(Diethylamino)-propyloxy-, 2-(Pyrrolidino)-ethoxy-, 3-(Pyrrolidino)-propyloxy-, 2-(Piperidino)-ethoxy-, 3-(Piperidino)-propyloxy-, 2-(Morpholino)-ethoxy-, 3-(Morpholino)-propyloxy-, 2-(4-Methylpiperazino)-ethoxy-, 3-(4-Methylpiperazino)-propyloxy-, 2-(4-Ethylpiperazino)-ethoxy-, 3-(4-Ethylpiperazino)-propyloxy-, 1-Methylpiperidin-4-yloxy-, 1-Methylpiperidin-4-ylmethoxy-, 2-(1-Methylpiperidin-4-yl)-ethoxy-, 3-(1-Methylpiperidin-4-yl)-propyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuran-ylmethoxy- oder Tetrahydropyran-ylmethoxygruppe bedeuten,

deren Stereoisomere und deren Salze.

55 [0006] Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a eine 1-Phenylethyl-, 3-Fluorphenyl-, 3-Chlorphenyl-, 3-Bromphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 3-Methylphenyl-, 3-Trifluormethylphenyl-, 3-Cyanphenyl- oder 3-Ethinylphenylgruppe,

R_b eine Hydroxy-, Acetyloxy-, Amino- oder Nitrogruppe,

R_c ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

60 eine Methoxy-, Ethoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclohexyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Cyclohexylmethoxy-, 2-(Methoxy)-ethoxy-, 3-(Methoxy)-propyloxy-, 2-(Morpholino)-ethoxy-, 3-(Morpholino)-propyloxy-, 2-(1-Methylpiperidin-4-yl)-ethoxy-, 3-(1-Methylpiperidin-4-yl)-propyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuran-2-ylmethoxygruppe bedeuten, deren Stereoisomere und deren Salze.

65 [0007] Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a eine 1-Phenylethyl-, 3-Chlorphenyl-, 3-Bromphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 3-Methylphenyl- oder 3-Ethinylphenylgruppe,

R_b eine Hydroxy-, Acetyloxy-, Amino- oder Nitrogruppe,

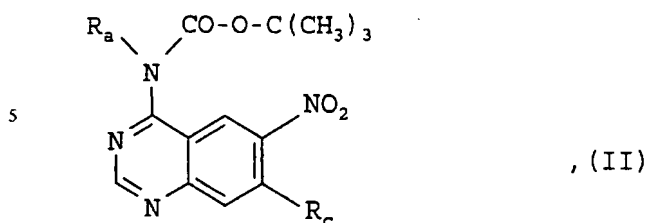
R_c ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,
eine Methoxy-, Ethoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, 2-(Methoxy)-ethoxy-, 3-(Methoxy)-propyloxy-, 3-(Morpholino)-propyloxy-, 3-(1-Methylpiperidin-4-yl)-propyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuran-2-ylmethoxygruppe bedeuten,
deren Stereoisomere und deren Salze.

[0008] Beispielsweise seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I erwähnt:

- (1) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
- (2) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
- (3) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
- (4) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
- (5) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
- (6) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-methylcarbonyloxy-7-methoxy-chinazolin
- (7) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin
- (8) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
- (9) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- (10) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-nitro-chinazolin
- (11) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin
- (12) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-cyclobutyloxy-6-nitro-chinazolin
- (13) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin
- (14) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-nitro-chinazolin
- (15) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (16) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-chinazolin
- (17) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-chinazolin
- (18) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-chinazolin
- (19) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-chinazolin
- (20) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-[(tetrahydro-furan-2-yl)methoxy]-chinazolin
- (21) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-[(tetrahydro-furan-2-yl)methoxy]-chinazolin
- (22) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
- (23) 6-Amino-4-[N-(3-brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
- (24) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
- (25) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
- (26) 6-Amino-4-[N-(3-brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
- (27) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
- (28) 6-Amino-4-[N-(3-brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- (29) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
- (30) 6-Amino-4-[N-(3-methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
- (31) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
- (32) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
- (33) 6-Amino-4-[N-(3-methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
- (34) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
- (35) 6-Amino-4-[N-(3-methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- (36) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
- (37) 6-Amino-4-[N-(3-ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
- (38) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
- (39) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
- (40) 6-Amino-4-[N-(3-ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
- (41) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
- (42) 6-Amino-4-[N-(3-ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- (43) 6-Amino-4-[N-((R)-1-phenyl-ethyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
- (44) 4-[N-((R)-1-Phenyl-ethyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin
- (45) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-ethoxy-chinazolin
- (46) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-ethoxy-6-hydroxy-chinazolin

deren Stereoisomere und deren Salze.
[0009] Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden literaturbekannten Verfahren herstellen:

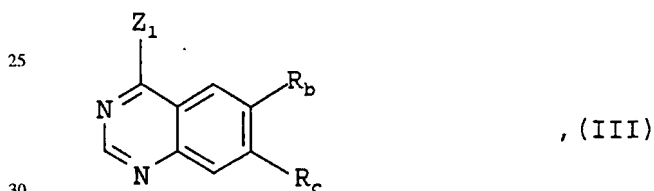
- a. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Aminogruppe darstellt:
Reduktion einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellten Verbindung der allgemeinen Formel



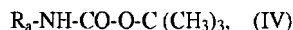
in der
R_a und R_c wie eingangs erwähnt definiert sind.

[0010] Die Reduktion wird zweckmäßigerweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Eisessig und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 1 bis 5 bar, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure, mit Salzen wie Eisen-(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfid oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei 20 Temperaturen zwischen 20 und 60°C, durchgeführt.

b. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



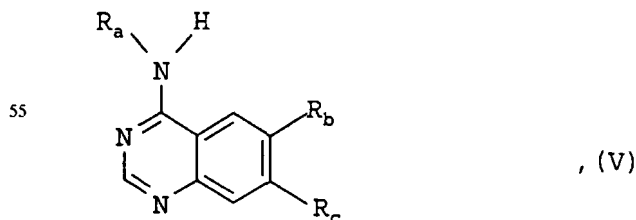
in der
R_b und R_c wie eingangs erwähnt definiert sind und Z₁ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, z. B. eine Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl- oder Ethylsulfonylgruppe, oder eine Thiocyanatogruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



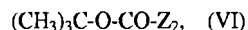
in der
R_a wie eingangs erwähnt definiert ist.

[0011] Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan in Gegenwart einer Base, z. B. Natriumhydrid; Kalium-tert.butylat, Kaliumtrimethylsilanolat, Lithium-hexamethyldisilazid, Cäsiumcarbonat, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-7-en, Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Pyridin, wobei letztere gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -60 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt. beispielsweise wird die Reaktion in Analogie zu dem von M. Zanda et al. publizierten Verfahren durchgeführt (Tetrahedron Letters 41, (2000) 1757-1761).

c. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



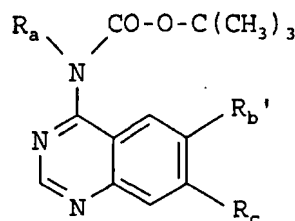
in der
R_a bis R_c wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
Z₂ eine Austrittsgruppe wie eine Azido- oder (CH₃)₃C-O-CO-O-Gruppe darstellt.

[0012] Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls unter Zusatz einer anorganischen oder organischen Base, vorzugsweise unter Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin oder N-Ethyl-diisopropylamin gegebenenfalls unter Zusatz von 4-Dimethylamino-pyridin, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -20 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt. Die Umsetzung wird jedoch vorzugsweise mit Pyrokohlensäure-di-tert.butylester durchgeführt. 5

d. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Hydroxygruppe darstellt:
Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (VII)

in der
R_a und R_c wie eingangs erwähnt definiert sind und R_b eine durch einen Schutzrest geschützte Hydroxygruppe bedeutet. 20

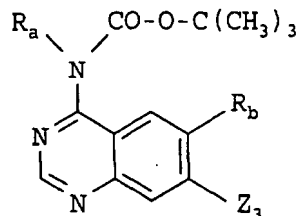
[0013] Vorzugsweise kommt als Schutzrest für die Hydroxygruppe eine Acylgruppe wie die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pivaloyl- oder Benzoylgruppe in Betracht. 25

[0014] Die Abspaltung des verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Methanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/-Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Kaliumcarbonat bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C.

[0015] Die Abspaltung des Schutzrestes kann jedoch auch mit einer Lösung von Ammoniak in Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart eines Alkalicarbonats wie Natrium- oder Kaliumcarbonat in einem Alkohol wie Methanol oder Ethanol durchgeführt werden. 30

[0016] c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine der eingangs erwähnten substituierten Oxygruppen darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (VIII)

in der
R_a und R_b wie eingangs erwähnt definiert sind und
Z₃ eine Austrittsgruppe wie ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeutet, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel

H-R_c, (IX)

in der
R_c eine der für R_c eingangs erwähnten substituierten Oxygruppen darstellt.

[0017] Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Toluol, Ethylenglycoldimethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls unter Zusatz einer anorganischen oder organischen Base, vorzugsweise unter Zusatz einer metallorganischen Base wie Kalium-tert.butylat, Kaliumtrimethylsilanolat, Lithium-hexamethyldisilazid oder Kaliumisoamylat oder in Gegenwart von Natriumhydrid zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -60 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 60°C, durchgeführt. 55

[0018] Die Reaktion kann auch mit einem entsprechenden Alkali- oder Erdalkalialkoholat durchgeführt werden. So wird beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Methoxygruppe darstellt, bevorzugt durch Umsetzung mit Natriummethanolat oder Methanol/Kalium-tert.butylat hergestellt. 60

[0019] Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. 65

[0020] Wie bereits eingangs erwähnt stellen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen dar, die eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Si-

gnaltransduktion aufweisen.

[0021] Das nachfolgende Beispiel sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Beispiel 1

5

4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin

[0022] 4-(3-Chlor-4-fluor-phenylamino)-6-nitro-chinazolin wird in Tetrahydrofuran mit 2 Äquivalenten Pyrokohlensäure-di-tert.butylester, 5 Äquivalenten N-Ethyl-diisopropylamin und einer katalytischen Menge 4-Dimethylamino-pyridin bei Raumtemperatur gerührt. Nach 48 Stunden wird eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt.

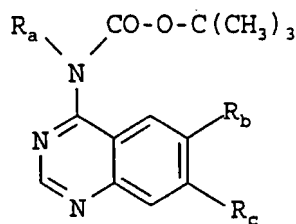
[0023] Analog Beispiel 1 und anderen literaturbekannten Verfahren werden folgende Verbindungen erhalten:

- (2) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
- (3) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
- 15 (4) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
- (5) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
- (6) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-methylcarboxyloxy-7-methoxy-chinazolin
- (7) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin
- (8) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
- 20 (9) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- (10) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-nitro-chinazolin
- (11) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin
- 25 (12) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-cyclobutyloxy-6-nitro-chinazolin
- (13) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin
- (14) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-nitro-chinazolin
- (15) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (16) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-chinazolin
- 30 (17) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-chinazolin
- (18) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-chinazolin
- (19) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-chinazolin
- (20) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-[(tetrahydro-furan-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 35 (21) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-[(tetrahydro-furan-2-yl)methoxy]-chinazolin
- (22) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
- (23) 6-Amino-4-[N-(3-brom-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
- 40 (24) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
- (25) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
- (26) 6-Amino-4-[N-(3-brom-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
- (27) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
- (28) 6-Amino-4-[N-(3-brom-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- 45 (29) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
- (30) 6-Amino-4-[N-(3-methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
- (31) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
- (32) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
- (33) 6-Amino-4-[N-(3-methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
- 50 (34) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
- (35) 6-Amino-4-[N-(3-methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- (36) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
- (37) 6-Amino-4-[N-(3-ethynyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
- (38) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
- 55 (39) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
- (40) 6-Amino-4-[N-(3-ethynyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
- (41) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
- (42) 6-Amino-4-[N-(3-ethynyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- (43) 6-Amino-4-[N-((R)-1-phenyl-ethyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
- 60 (44) 4-[N-((R)-1-Phenyl-ethyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin
- (45) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-ethoxy-chinazolin
- (46) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-ethoxy-6-hydroxy-chinazolin

Patentansprüche

65

1. Chinazoline der allgemeinen Formel



(I)

in der

R_a eine Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R_1 bis R_3 substituierte Phenylgruppe, wobei R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Cyan- oder Ethinylgruppe und

R_3 ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom darstellen,

R_b eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkylcarbonyloxy-, Amino- oder Nitrogruppe,

R_c ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-4} -Alkoxy-, C_{4-6} -Cycloalkoxy- oder C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkoxygruppe,

eine in β -, γ - oder δ -Stellung durch R_4 substituierte C_{2-4} -Alkoxygruppe, wobei

R_4 eine Methoxy-, Ethoxy-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, 4-Methylpiperazino- oder 4-Ethylpiperazino-Gruppe darstellt,

eine 1-(C_{1-2} -Alkyl)-piperidin-4-yloxy-, 1-(C_{1-2} -Alkyl)-piperidin-4-ylmethoxy-, 2-[1-(C_{1-2} -Alkyl)-piperidin-4-yl]-ethoxy-, 3-[1-(C_{1-2} -Alkyl)-piperidin-4-yl]-propyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe bedeuten, deren Stereoisomere und deren Salze.

2. Chinazoline der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a eine 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R_1 bis R_3 substituierte Phenylgruppe, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan- oder Ethinylgruppe und

R_3 ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

R_b eine Hydroxy-, Acetyloxy-, Amino- oder Nitrogruppe,

R_c ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Methoxy-, Ethoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclohexyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Cyclohexylmethoxy-, 2-(Cyclopropyl)-ethoxy-, 2-(Methoxy)-ethoxy-, 3-(Methoxy)-propyloxy-, 2-(Ethoxy)-ethoxy-, 3-(Ethoxy)-propyloxy-, 2-(Dimethylamino)-ethoxy-, 3-(Dimethylamino)-propyloxy-, 2-(Diethylamino)-ethoxy-, 3-(Diethylamino)-propyloxy-, 2-(Pyrrolidino)-ethoxy-, 3-(Pyrrolidino)-propyloxy-, 2-(Piperidino)-ethoxy-, 3-(Piperidino)-propyloxy-, 2-(Morpholino)-ethoxy-, 3-(Morpholino)-propyloxy-, 2-(4-Methylpiperazino)-ethoxy-, 3-(4-Methylpiperazino)-propyloxy-, 2-(4-Ethylpiperazino)-ethoxy-, 3-(4-Ethylpiperazino)-propyloxy-, 1-Methylpiperidin-4-yloxy-, 1-Methylpiperidin-4-ylmethoxy-, 2-(1-Methylpiperidin-4-yl)-ethoxy-, 3-(1-Methylpiperidin-4-yl)-propyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe bedeuten, deren Stereoisomere und deren Salze.

3. Chinazoline der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a eine 1-Phenylethyl-, 3-Fluorphenyl-, 3-Chlorphenyl-, 3-Bromphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 3-Methylphenyl-, 3-Trifluormethylphenyl-, 3-Cyanphenyl- oder 3-Ethinylphenylgruppe,

R_b eine Hydroxy-, Acetyloxy-, Amino- oder Nitrogruppe,

R_c ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine Methoxy-, Ethoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclohexyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Cyclohexylmethoxy-, 2-(Methoxy)-ethoxy-, 3-(Methoxy)-propyloxy-, 2-(Morpholino)-ethoxy-, 3-(Morpholino)-propyloxy-, 2-(1-Methylpiperidin-4-yl)-ethoxy-, 3-(1-Methylpiperidin-4-yl)-propyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuran-2-ylmethoxygruppe bedeuten, deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Chinazoline der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a eine 1-Phenylethyl-, 3-Chlorphenyl-, 3-Bromphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 3-Methylphenyl- oder 3-Ethinylphenylgruppe,

R_b eine Hydroxy-, Acetyloxy-, Amino- oder Nitrogruppe,

R_c ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine Methoxy-, Ethoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, 2-(Methoxy)-ethoxy-, 3-(Methoxy)-propyloxy-, 3-(Morpholino)-propyloxy-, 3-(1-Methylpiperidin-4-yl)-propyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuran-2-ylmethoxygruppe bedeuten, deren Stereoisomere und deren Salze.

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

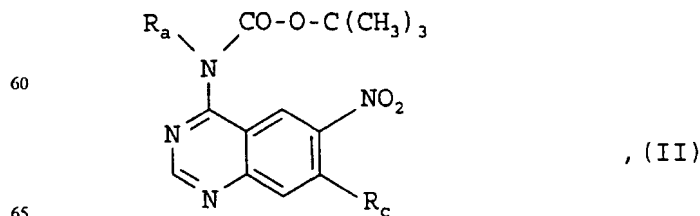
- (1) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
- (2) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
- (3) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
- (4) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
- (5) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin

- (6) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-methylcarbonyloxy-7-methoxy-chinazolin
 (7) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin
 (8) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
 (9) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
 5 (10) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-nitro-chinazolin
 (11) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin
 (12) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amine]-7-cyclobutyloxy-6-nitro-chinazolin
 10 (13) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin
 (14) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-nitro-chinazolin
 (15) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
 (16) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-chinazolin
 15 (17) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-chinazolin
 (18) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-chinazolin
 (19) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-chinazolin
 20 (20) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-[(tetrahydro-furan-2-yl)methoxy]-chinazolin
 (21) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-[(tetrahydro-furan-2-yl)methoxy]-chinazolin
 25 (22) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
 (23) 6-Amino-4-[N-(3-brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
 (24) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
 (25) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
 (26) 6-Amino-4-[N-(3-brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin (27) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
 30 (28) 6-Amino-4-[N-(3-brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
 (29) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
 (30) 6-Amino-4-[N-(3-methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
 (31) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
 35 (32) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
 (33) 6-Amino-4-[N-(3-methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
 (34) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
 (35) 6-Amino-4-[N-(3-methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
 (36) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
 40 (37) 6-Amino-4-[N-(3-ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
 (38) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
 (39) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
 (40) 6-Amino-4-[N-(3-ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
 (41) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
 45 (42) 6-Amino-4-[N-(3-ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
 (43) 6-Amino-4-[N-((R)-1-phenyl-ethyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
 (44) 4-[N-((R)-1-Phenyl-ethyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin
 (45) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-ethoxy-chinazolin
 (46) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-ethoxy-6-hydroxy-chinazolin
 50 deren Stereoisomere und deren Salze.

6. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 als Zwischenprodukt zur Herstellung einer Verbindung, die eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion aufweist.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

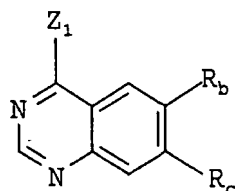
- 55 a. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Aminogruppe darstellt, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellte Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, reduziert wird oder

b. eine Verbindung der allgemeinen Formel



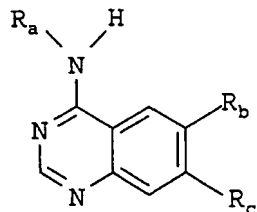
, (III)

in der

Rb und Rc wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und
Z1 eine Austrittsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Ra-NH-CO-O-C(CH3)3, (IV)

in der Ra wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist, umgesetzt wird oder
c. eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (V)

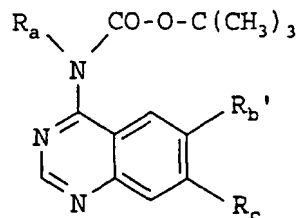
in der

Ra bis Rc wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

(CH3)3C-O-CO-Z2, (VI)

in der

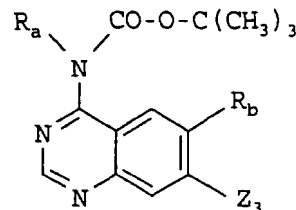
Z2 eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder
d. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Rb eine Hydroxygruppe darstellt, ein
Schutzrest von einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (VII)

in der

Ra und Rc wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und
Rb' eine durch einen Schutzrest geschützte Hydroxygruppe bedeutet, abgespalten wird oder
e. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Rc eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 er-
wähnten substituierten Oxygruppen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (VIII)

in der

Ra und Rb wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und
Z3 eine Austauschgruppe bedeutet, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel

H-Rc, (IX)

in der

R_c eine der für R_c in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten substituierten Oxygruppen darstellt, umgesetzt wird und
gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze übergeführt wird.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

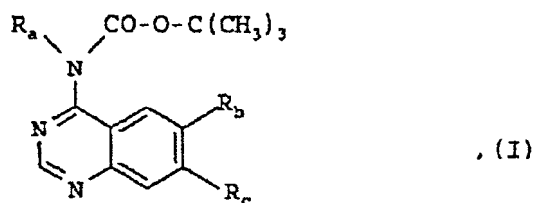
55

60

65

(54) Quinazolines and process for their production

(57) The present invention relates to quinazolines of the general formula

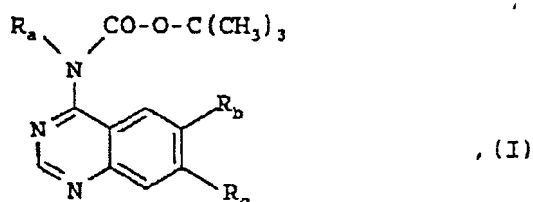


in which

R_a to R_c are defined as mentioned in claims 1 to 5, the stereoisomers thereof and the salts thereof, which exhibit valuable properties. The quinazolines are in particular intermediates for the production of compounds which exhibit in particular an inhibitory action on the signal transduction produced by tyrosine kinases.

Claims

1. Quinazolines of the general formula



in which

R_a denotes a benzyl or 1-phenylethyl group or a phenyl group substituted by the radicals R_1 to R_3 , wherein R_1 and R_2 , which can be the same or different, represent respectively a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom, a methyl, trifluoromethyl, methoxy, cyano or ethynyl group and

R_3 represents a hydrogen, fluorine or chlorine atom,

R_b denotes a hydroxy, C_{1-4} alkylcarbonyloxy, amino or nitro group,

R_c a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom, a C_{1-4} -alkoxy, C_{4-6} -cycloalkoxy or C_{3-6} -cycloalkyl- C_{1-3} alkoxy group,

a C_{2-4} alkoxy group substituted in β , γ or δ position by R_4 , wherein

R_4 represents a methoxy, ethoxy, dimethylamino, diethylamino, pyrrolidino, piperidino, morpholino, 4-methylpiperazino or 4-ethylpiperazino group,

a 1-(C_{1-2} -alkyl)-piperidin-4-yloxy, 1-(C_{1-2} -alkyl)-piperidin-4-ylmethoxy, 2-[1-(C_{1-2} -alkyl)-piperidin-4-yl]-ethoxy, 3-[1-(C_{1-2} -alkyl)-piperidin-4-yl]-propyloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, tetrahydrofuranylmethoxy or tetrahydropyranylmethoxy group,

the stereoisomers thereof and the salts thereof.

2. Quinazolines of the general formula I according to claim 1, in which

R_a denotes a 1-phenylethyl group or a phenyl group substituted by the radicals R_1 to R_3 , wherein

R_1 and R_2 , which can be the same or different, represent respectively a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom, a methyl, trifluoromethyl, cyano or ethynyl group and

R₃ represents a hydrogen or fluorine atom,

R_b denotes a hydroxy, acetyloxy, amino or nitro group,

R_c a hydrogen, fluorine or chlorine atom, a methoxy, ethoxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cyclopropylmethoxy, cyclobutylmethoxy, cyclopentylmethoxy, cyclohexylmethoxy, 2-(cyclopropyl)-ethoxy, 2-(methoxy)-ethoxy, 3-(methoxy)-propyloxy, 2-(ethoxy)-ethoxy, 3-(ethoxy)-propyloxy, 2-(dimethylamino)-ethoxy, 3-(dimethylamino)-propyloxy, 2-(diethylamino)-ethoxy, 3-(diethylamino)-propyloxy, 2-(pyrrolidino)-ethoxy, 3-(pyrrolidino)-propyloxy, 2-(piperidino)-ethoxy, 3-(piperidino)-propyloxy, 2-(morpholino)-ethoxy, 3-(morpholino)-propyloxy, 2-(4-methylpiperazino)-ethoxy, 3-(4-methylpiperazino)-propyloxy, 2-(4-ethylpiperazino)-ethoxy, 3-(4-ethylpiperazino)-propyloxy, 1-methylpiperidin-4-yloxy, 1-methylpiperidin-4-ylmethoxy, 2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethoxy, 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-propyloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, tetrahydrofuran-ylmethoxy or tetrahydropyran-ylmethoxy group, the stereoisomers thereof and the salts thereof.

3. Quinazolines of the general formula I according to claim 1, in which

R_a denotes a 1-phenylethyl, 3-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 3-bromophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-methylphenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 3-cyanophenyl or 3-ethynylphenyl group,

R_b a hydroxy, acetyloxy, amino or nitro group,

R_c a hydrogen, fluorine or chlorine atom,

a methoxy, ethoxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cyclopropylmethoxy, cyclobutylmethoxy, cyclopentylmethoxy, cyclohexylmethoxy, 2-(methoxy)-ethoxy, 3-(methoxy)-propyloxy, 2-(morpholino)-ethoxy, 3-(morpholino)-propyloxy, 2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethoxy, 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-propyloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy or tetrahydrofuran-2-ylmethoxy group,

the stereoisomers thereof and the salts thereof.

4. Quinazolines of the general formula I according to claim 1, in which

R_a denotes a 1-phenylethyl, 3-chlorophenyl, 3-bromophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-methylphenyl or 3-ethynylphenyl group,

R_b a hydroxy, acetyloxy, amino or nitro group,

R_c a hydrogen, fluorine or chlorine atom,

a methoxy, ethoxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclopropylmethoxy, cyclobutylmethoxy, 2-(methoxy)-ethoxy, 3-(methoxy)-propyloxy, 3-(morpholino)-propyloxy, 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-propyloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy or tetrahydrofuran-2-ylmethoxy group, the stereoisomers thereof and the salts thereof.

5. The following compounds of the general formula I according to claim 1 :

(1) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-quinazoline

(2) 6-amino-4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-quinazoline

(3) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-fluoro-6-nitro-quinazoline

(4) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-quinazoline

(5) 6-amino-4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-quinazoline

(6) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-methylcarbonyloxy-7-methoxy-quinazoline

(7) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-hydroxy-7-methoxy-quinazoline

(8) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-nitro-quinazoline

- (9) 6-amino-4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxyethoxy)-quinazoline
- (10) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-nitro-quinazoline
- (11) 6-amino-4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-quinazoline
- (12) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-cyclobutyloxy-6-nitro-quinazoline
- (13) 6-amino-4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline
- (14) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-nitro-quinazoline
- (15) 6-amino-4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline
- (16) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-quinazoline
- (17) 6-amino-4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-quinazoline
- (18) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)amino]-6-nitro-7-(tetrahydropyran-4-yloxy)-quinazoline
- (19) 6-amino-4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(tetrahydropyran-4-yloxy)-quinazoline
- (20) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline
- (21) 6-amino-4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline
- (22) 4-[N-(3-bromophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)amino]-6-nitro-quinazoline
- (23) 6-amino-4-[N-(3-bromophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-quinazoline
- (24) 4-[N-(3-bromophenyl)-N-tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-fluoro-6-nitro-quinazoline
- (25) 4-[N-(3-bromophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-quinazoline
- (26) 6-amino-4-[N-(3-bromophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-quinazoline
- (27) 4-[N-(3-bromophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-nitro-quinazoline
- (28) 6-amino-4-[N-(3-bromophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxyethoxy)-quinazoline
- (29) 4-[N-(3-methylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-quinazoline
- (30) 6-amino-4-[N-(3-methylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-quinazoline
- (31) 4-[N-(3-methylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-fluoro-6-nitro-quinazoline
- (32) 4-[N-(3-methylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-quinazoline
- (33) 6-amino-4-[N-(3-methylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-quinazoline
- (34) 4-[N-(3-methylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-nitro-quinazoline
- (35) 6-amino-4-[N-(3-methylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxyethoxy)-quinazoline
- (36) 4-[N-(3-ethinylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-quinazoline
- (37) 6-amino-4-[N-(3-ethinylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-quinazoline
- (38) 4-[N-(3-ethinylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-fluoro-6-nitro-quinazoline

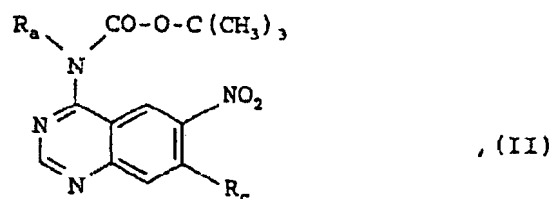
- (39) 4-[N-(3-ethinylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-quinazoline
 (40) 6-amino-4-[N-(3-ethinylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-quinazoline
 (41) 4-[N-(3-ethinylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-nitro-quinazoline
 (42) 6-amino-4-[N-(3-ethinylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxyethoxy)-quinazoline
 (43) 6-amino-4-[N-((R)-1-phenylethyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-quinazoline
 (44) 4-[N-((R)-1-phenylethyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-hydroxy-7-methoxy-quinazoline
 (45) 6-amino-4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-ethoxy-quinazoline
 (46) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-ethoxy-6-hydroxy-quinazoline

the stereoisomers thereof and the salts thereof.

6. Use of a compound according to claims 1 to 5 as intermediate for the production of a compound which exhibits an inhibitory action on the signal transduction produced by tyrosine kinases.

7. Process for the production of a compound of the general formula I according to claims 1 to 5, characterised in that

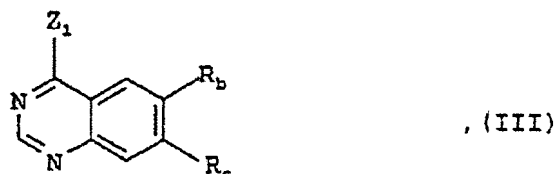
- a. for the production of a compound of the general formula I in which R_b represents an amino group, a compound optionally produced in the reaction mixture of the general formula



in which

R_a and R_c are defined as mentioned in claims 1 to 5, is reduced or

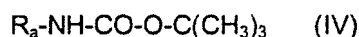
- b. a compound of the general formula



in which

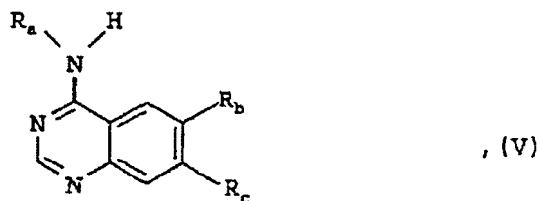
R_b and R_c are defined as mentioned in claims 1 to 5 and

Z_1 represents a leaving group, is reacted with a compound of the general formula



in which R_a is defined as mentioned in claims 1 to 5 or

- c. a compound of the general formula



in which

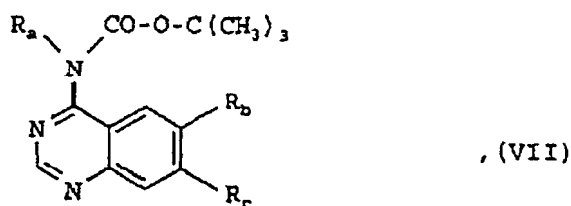
R_a to R_c are defined as mentioned in claims 1 to 5, is reacted with a compound of the general formula



in which

Z₂ represents a leaving group, or

d. for the production of a compound of the general formula I in which R_b represents a hydroxy group, a protective radical of a compound of the general formula

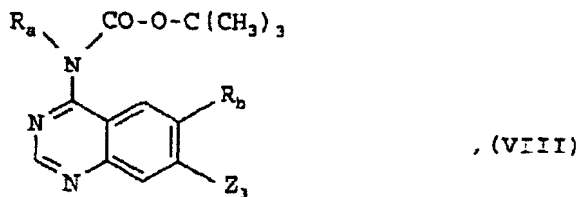


in which

R_a and R_c are defined as mentioned in claims 1 to 5 and

R_b denotes a hydroxy group protected by a protective radical, is split off or

e. for the production of a compound of the general formula I in which R_c represents one of the substituted oxy groups mentioned in claims 1 to 5, a compound of the general formula



in which

R_a and R_b are defined as mentioned in claims 1 to 5 and

Z₃ denotes an exchange group, is reacted with an alcohol of the general formula



in which

R_c represents one of the substituted oxy groups mentioned in claims 1 to 5 for R_c, and

if required a compound obtained in this way of the general formula I is then converted to its salts.